



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C09D 183/04, 183/14	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/34926 (43) Date de publication internationale: 7 novembre 1996 (07.11.96)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00683</p> <p>(22) Date de dépôt international: 6 mai 1996 (06.05.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/05333 4 mai 1995 (04.05.95) FR</p> <p>(71) Déposant: SOCIÉTÉ DE TRANSFORMATION DES ELASTOMÈRES À USAGES MÉDICAUX ET INDUSTRIELS [FR/FR]; 121-123, avenue Jean-Mermoz, F-93126 La Courneuve (FR).</p> <p>(72) Inventeurs: CABURET, Laurent; 8, rue du 8-mai-1945, F-92250 La Garenne-Colombes (FR). ASFARDJANI, Kamyar; 61, rue Brûle-Maison, F-59800 Lille (FR). DESSAUX, Odile; 84, rue des Stations, F-59800 Lille (FR). GOUDMAND, Pierre; 2/53, Résidence Citeaux, Parc Saint-Maur, F-59800 Lille (FR). JAMA, Charaffedine; 10/524, rue Guy-de-Maupassant, F-59800 Lille (FR).</p> <p>(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</p>	<p>(81) États désignés: BR, CN, JP, KR, MX, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p> <p><i>Background of US.PV. 61/23,991 (601,148-58) say this patent handles in drum to plasma treat/cost</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR TREATING A PACKAGING ELEMENT, PARTICULARLY FOR MEDICAL OR PHARMACEUTICAL USE, AND PACKAGING ELEMENT TREATED THEREBY</p>		
<p>(54) Titre: PROCÉDE DE TRAITEMENT D'UN ÉLÉMENT DE CONDITIONNEMENT, NOTAMMENT À USAGE MÉDICAL OU PHARMACEUTIQUE; ÉLÉMENT DE CONDITIONNEMENT AINSI TRAITÉ</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>A method for <u>(treating)</u> an elastomeric packaging element, for example a closure element, <u>including coating</u> with a polymer film at least those parts of said element that may come into contact with the packaged products, characterised in that the coating is obtained by flowing cold plasma-assisted polymerisation of one or more monomers selected from siloxanes and silazanes of formula (I), wherein A is an oxygen atom or NH group; and R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are independently a hydrogen atom or an alkyl or alkoxy group with 1 to 4 carbon atoms, preferably a methyl group, provided that at least one of R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ is a hydrogen atom. The invention is useful for <u>closures intended for medical or pharmaceutical use.</u></p> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{ccccc} R_2 & & & & R_4 \\ & & & & \\ R_1 - Si & - A & - Si & - R_6 \\ & & & & \\ R_3 & & & & R_5 \end{array} \quad (I)$ </div>		
<p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne un procédé de traitement d'un élément de conditionnement en élastomère, notamment de bouchage, comprenant le revêtement par un film de polymère d'au moins les parties dudit élément susceptibles d'être en contact avec les produits conditionnés, caractérisé en ce que ledit revêtement est réalisé par polymérisation assistée par plasma froid en écoulement, d'au moins un monomère choisi parmi les siloxanes et les silazanes de formule (I) dans laquelle: A représente un atome d'oxygène ou le groupe NH et R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthyle, étant précisé que l'un au moins de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, et R₆ représente un atome d'hydrogène. Application: bouchons destinés à un usage médical ou pharmaceutique.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Procédé de traitement d'un élément de conditionnement, notamment à usage médical ou pharmaceutique : élément de conditionnement ainsi traité.

La présente invention concerne généralement un procédé de traitement d'un élément de conditionnement, notamment à usage médical ou pharmaceutique et

5 l'élément de conditionnement ainsi traité.

Plus précisément, ce procédé a pour but de fournir un élément de conditionnement dont les caractéristiques permettent d'éviter toute contamination des produits conditionnés en limitant les échanges contenant-contenu tout en permettant une utilisation aisée à l'échelle industrielle.

10 Pour des raisons de clarté, la description qui va suivre sera faite plus particulièrement en référence à un élément de bouchage à usage médical ou pharmaceutique, mais le principe général de l'invention s'applique à tout élément de conditionnement de produits destinés à être préservés de toute contamination.

On sait que les produits pharmaceutiques doivent être conditionnés de

15 manière telle qu'ils puissent rester stériles et protégés du milieu extérieur.

Malgré le grand soin avec lequel ils sont fabriqués, les éléments de conditionnement utilisés jusqu'à présent dans l'industrie pharmaceutique ne sont pas parfaitement inertes vis-à-vis des produits conditionnés.

C'est ainsi en particulier que les éléments de conditionnement, dont au

20 moins une partie est réalisée en élastomère, ont tendance à contaminer les produits conditionnés avec lesquels ils sont en contact par relargage de certains résidus provenant de leur procédé de fabrication, et notamment d'ions métalliques ou de métaux lourds contenus dans les charges généralement associées à ces élastomères.

Par ailleurs, ces éléments de conditionnement ont tendance à s'agglomérer

25 entre eux lors du stockage ou de leur stérilisation, de sorte qu'il est nécessaire à l'échelle industrielle, de lubrifier ces éléments, ce qui entraîne la génération de particules indésirables de lubrifiant et accroît les problèmes de contamination précités.

Pour pallier à ces inconvénients, de nombreuses solutions ont été

30 proposées, sans qu'aucune ne se soit avérée complètement satisfaisante à l'échelle industrielle.

D'une façon commune à toutes ces solutions, il est proposé de revêtir la surface d'au moins les parties dudit élément de conditionnement susceptibles d'être en contact avec les produits conditionnés par une couche ou film de polymère

assurant un effet "barrière", c'est-à-dire limitant les échanges contenant-contenu, et/ou présentant un faible coefficient de frottement ainsi que des propriétés d'anti-adhérence compatibles avec les contraintes industrielles des chaînes de conditionnement automatisées existantes.

- 5 C'est ainsi que dans les documents JP-84-19464 et JP-84-218830, il a été proposé de soumettre l'élément de conditionnement en élastomère, à une atmosphère de fluor gazeux.

Cette technique permet de diminuer de façon satisfaisante le coefficient de friction de l'élément de conditionnement mais n'empêche pas les migrations
10 d'impuretés issues de ce dernier vers les produits conditionnés.

Dans le document EP-296.878, il a été proposé de revêtir l'élément de conditionnement en élastomère à l'aide d'un polysiloxane modifié, par un procédé à deux étapes consistant à appliquer ledit polymère à la surface de l'élément de conditionnement puis à le lier à cette dernière soit par chauffage, soit par
15 irradiation.

L'utilisation d'un solvant est préconisée pour permettre une application aisée du polymère sur l'élément de conditionnement.

Cependant, le procédé décrit dans ce document antérieur ne permet pas d'empêcher de façon satisfaisante la migration des impuretés issues de l'élément de conditionnement en élastomère vers les produits conditionnés.
20

En outre, les groupements réactifs du polysiloxane modifié destinés à permettre son accrochage sur ledit élément de conditionnement présentent une toxicité non négligeable.

Enfin, de par l'affinité des élastomères avec certains solvants, un risque de gonflement de l'élastomère apparaît avec l'incertitude de pouvoir éliminer
25 totalement le solvant avant que l'élément en élastomère ne soit utilisé.

Les deux procédés qui viennent d'être décrits font en outre appel pour leur mise en oeuvre à des installations spécifiques et onéreuses notamment en raison de la relative toxicité de certains des produits utilisés, ce qui constitue, comme on le comprend, un obstacle sérieux à l'exploitation de ces procédés à l'échelle
30 industrielle.

Dans le document WO-88/08012, l'utilisation d'un revêtement à base de polyparaxylylène est préconisée pour des éléments de bouchage en élastomère à usage pharmaceutique.

Ce revêtement présente un coefficient de frottement relativement bas, inférieur à 0,5 et de très bonnes propriétés d'anti-adhérence.

Cependant, les propriétés de surface intrinsèques de ce revêtement entraînent une perte d'étanchéité au niveau de la zone de contact entre l'élément de bouchage en élastomère ainsi revêtu et la partie rigide du contenant (généralement réalisée en verre, en matière plastique ou métallique).

Cette perte d'étanchéité constitue un inconvénient majeur dans le cas du conditionnement de produits lyophilisés, le passage d'oxygène ou de vapeur d'eau en résultant étant susceptible de déstabiliser la préparation destinée à être conditionnée.

Dans ces conditions, la présente invention a pour but de résoudre le problème technique consistant en la fourniture d'un procédé de traitement d'un élément de conditionnement en élastomère, notamment de bouchage, destiné en particulier à un usage médical ou pharmaceutique, par revêtement à l'aide d'un film de polymère qui permette d'obtenir un élément de conditionnement qui présente les mêmes propriétés qu'un même élément non revêtu avec en outre les propriétés supplémentaires apportées par le revêtement, en particulier des propriétés "barrière" permettant d'éviter les échanges entre les produits conditionnés et l'élément de conditionnement ainsi que des propriétés d'anti-adhérence et de glissement telles que définies précédemment.

Parmi les propriétés d'un élément de conditionnement non revêtu que l'on souhaite conserver dans le cadre de la présente invention, on citera notamment :

- une excellente imperméabilité aux gaz et germes présents dans le milieu extérieur ;
- une excellente étanchéité par contact avec le verre, une matière plastique ou métallique ;
- une facilité de perçage par un trocart ou une aiguille hypodermique ;
- une faculté d'auto-obturation après plusieurs perçages par un trocart ou une aiguille hypodermique ;
- une non-génération de fragments lors du perçage par un trocart ou une aiguille hypodermique ;
- une aptitude à la stérilisation par vapeur, par chaleur sèche, par l'oxyde d'éthylène ou par des rayonnements ionisants.

Il a été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, qu'il était possible de résoudre de façon pleinement satisfaisante le problème technique précité :

- d'une part, en utilisant un procédé de revêtement particulier consistant en
5 une polymérisation assistée par plasma froid en écoulement, et ;
- d'autre part, en choisissant pour cette polymérisation certains polymères particuliers de la famille des siloxanes ou des silazanes.

L'utilisation de plasma froid en écoulement est une technique connue pour le traitement de surface d'objets variés.

- 10 Le document FR-2.616.088 décrit par exemple l'utilisation de cette technique pour traiter la surface d'un objet en polypropylène, destiné à être revêtu par une résine époxy.

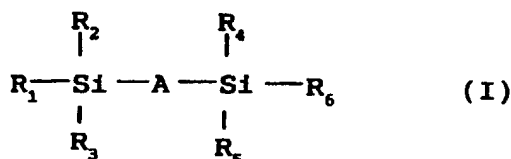
- 15 Le document WO-92/03591 décrit l'utilisation de cette technique pour le traitement de surface de fibres textiles de façon à conférer à ces dernières des propriétés d'anti-salissures et d'anti-mouillabilité.

Le document FR-2.701.492 décrit l'utilisation de cette technique pour réaliser des couches minces, homogènes et adhérentes à la surface de substrats variés dans la réalisation de dispositifs électroniques ou micro-électronique.

- 20 Cependant, il est important de noter que la technique de polymérisation assistée par plasma froid en écoulement n'a jamais été préconisée pour le traitement d'objets en élastomère ou pour diminuer le coefficient de frottement de tels objets.

- 25 En outre, l'état de la technique ne suggère pas l'utilisation particulière des monomères de siloxanes ou de silazanes utilisés dans le cadre de la présente invention.

- 30 Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention a pour objet un procédé de traitement d'un élément de conditionnement en élastomère, notamment de bouchage, destiné en particulier à un usage médical ou pharmaceutique, comprenant le revêtement par un film de polymère d'au moins les parties dudit élément susceptibles d'être en contact avec les produits conditionnés, caractérisé en ce que ledit revêtement est réalisé par polymérisation assistée par plasma froid en écoulement, d'au moins un monomère choisi parmi les siloxanes et les silazanes de formule :



dans laquelle :

A représente un atome d'oxygène ou le groupe NH et ;

- 5 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthyle, étant précisé que l'un au moins de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ représente un atome d'hydrogène.

- 10 D'une façon générale, l'homme de métier pourra se reporter aux documents précités incorporés ici par référence, et notamment au document FR-2.701.492 pour une description détaillée de traitement par plasma froid en écoulement, encore appelée plasma froid différé.

- 15 Pour l'essentiel, un plasma froid en écoulement est obtenu par extraction des espèces excitées atomiques ou ioniques d'un plasma après détente en régime dynamique en dehors de la zone de décharge micro-ondes à l'intérieure de laquelle a été formé ledit plasma.

Le procédé conforme à la présente invention s'applique spécifiquement aux éléments de conditionnement en élastomère.

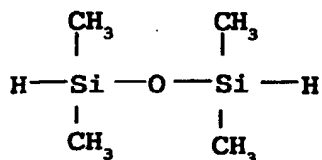
- 20 Ces élastomères peuvent être de tout type, synthétique, naturel ou thermoplastique comportant ou non une phase réticulée.

Il peut s'agir par exemple de caoutchouc naturel, de copolymères d'isobutylène et d'isoprène tels que le caoutchouc butyle, éventuellement halogénés, ces derniers étant généralement préférés en raison de leur faible perméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau.

- 25 Le procédé conforme à la présente invention s'applique tout particulièrement aux éléments de bouchage à usage médical ou pharmaceutique comme en particulier des bouchons de flacon, des disques ou des rondelles, des embouts de pistons de seringue ou encore des dispositifs de protection d'aiguilles de seringue.

- 30 Bien entendu, ce procédé peut également s'appliquer d'une façon générale à tout élément de conditionnement en élastomère pour lequel il serait nécessaire de réduire le coefficient de frottement et d'éviter les échanges contenant-contenu.

Avantageusement, le monomère utilisé dans le cadre du procédé conforme à l'invention est le tétraméthylidisiloxane de formule :



5

Ce monomère a conduit aux meilleurs résultats mais d'autres monomères de formule (I) peuvent également convenir dans le cadre de la présente invention, et l'on mentionnera en particulier à cet égard des monomères de type alcoxysilane, par exemple triméthoxysilane ; des monomères de type silazane, par exemple tétraméthylidisilazane.

10

Il a été constaté que la présence d'au moins un groupement $\begin{array}{c} | \\ -\text{Si}-\text{H} \\ | \end{array}$ est importante pour l'obtention par la technique utilisée, d'un revêtement répondant aux divers objectifs rappelés précédemment.

Selon une caractéristique particulière du procédé conforme à la présente invention, le plasma froid en écoulement est un plasma d'azote. En effet, l'azote présente une inertie remarquable et son coût est actuellement suffisamment bas pour être compatible avec une utilisation industrielle.

15

Toutefois, d'autres gaz plasmagènes peuvent être éventuellement utilisés comme par exemple l'argon, le xénon, le monoxyde d'azote ou l'oxygène.

20

Eventuellement le gaz plasmagène peut être dopé par un agent tel que le NF_3 , le CF_4 , les gaz halogène ou le NH_3 .

25

Il a été observé, et ceci constitue une caractéristique originale du procédé de l'invention, que l'effet "barrière" du film de polymère appliqué sur l'élément de conditionnement en élastomère peut être amélioré par l'utilisation d'oxygène gazeux comme co-facteur de polymérisation.

L'oxygène gazeux peut être introduit par injection soit en amont de l'injection du monomère, soit simultanément avec celui-ci.

Avantageusement, l'oxygène est utilisé en une quantité en volume comprise entre 0 % et 50 %, de préférence entre 0 et 20 %, du volume du gaz plasmagène utilisé pour former le plasma précité.

30

D'une façon générale, l'épaisseur du film de polymère est comprise entre 100 Å et quelques microns de préférence entre 100 et 10000 Å et dépend essentiellement de la durée du traitement.

5 Cette épaisseur relativement faible est compatible avec les tolérances dimensionnelles acceptables pour de tels éléments de conditionnement, et permet donc d'utiliser les mêmes outillages, notamment les mêmes moules, que pour la production d'éléments non destinés à être revêtus.

10 D'une façon générale, le film de polymère peut être déposé uniquement sur les parties de l'élément de conditionnement susceptibles d'être en contact avec les produits conditionnés.

Avantageusement, notamment dans le cas des éléments de bouchage, ce film sera déposé sur l'intégralité de la surface dudit élément de conditionnement.

15 Selon un second aspect, la présente demande vise à couvrir un élément de conditionnement en élastomère, notamment de bouchage à usage médical ou pharmaceutique susceptible d'être obtenu par le procédé qui vient d'être décrit.

L'invention sera mieux comprise et d'autres caractéristiques et avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description explicative qui va suivre, faite en référence à la figure unique annexée illustrant de façon schématique une installation permettant la mise en oeuvre de la présente invention.

20 Dans cette figure unique, le chiffre de référence (1) représente une conduite d'amenée de gaz plasmagène, le chiffre de référence (2) représente la zone de décharge permettant de former le plasma, le chiffre de référence (3) représente un réacteur dans lequel se produit la polymérisation, ce réacteur étant relié à une source d'alimentation en monomère(s) (4) et éventuellement à une source
25 d'alimentation en oxygène (5) ainsi qu'à une pompe à vide généralement représentée par le chiffre de référence (6).

Le fonctionnement de cette installation est le suivant :

Le gaz plasmagène est introduit dans la zone de décharge (2).

30 D'une façon connue en soi, le plasma est obtenu en faisant passer le gaz plasmagène dans un tube de verre lui-même relié à une cavité résonnante micro-onde par l'intermédiaire d'un dispositif appelé coupleur. Une décharge est produite par transfert d'énergie du générateur d'ondes au gaz plasmagène.

Les espèces excitées sont extraites de la zone de décharge par la pompe à vide (6) et parviennent au réacteur (3) où se produit la polymérisation.

Dans le cas de l'azote, la réactivité du gaz a pour origine des atomes à l'état fondamental N (4S) et des molécules d'azotes excitées.

Seules les particules ayant une "durée de vie" suffisamment longue parviennent à atteindre le réacteur, de sorte que le milieu réactif à cet endroit ne
5 contient pas d'ions ou d'électrons en quantité appréciable.

Dans le réacteur (3) encore appelé zone de post-décharge sont introduits les pièces à traiter, au moins un monomère et éventuellement un flux gazeux d'oxygène.

L'uniformité de traitement des pièces est améliorée par un brassage régulier
10 obtenu par rotation continue ou séquencée dans le réacteur, généralement obtenue avec un tambour, dans lequel sont introduites les pièces à traiter, l'intérieur du tambour étant éventuellement équipé de pales, afin d'optimiser le mouvement des pièces dans les sens radial et axial dudit tambour.

En outre, l'uniformité du dépôt est favorisé par l'écoulement du plasma
15 froid de gaz vers la sortie de l'enceinte de traitement où est connectée la pompe à vide (6).

Si le monomère est à l'état liquide dans des conditions normales de température et de pression, il convient bien entendu de le chauffer par exemple dans un évaporateur entouré d'un cordon chauffant régulé par un rhéostat.

Les différents paramètres que sont la nature et le débit des gaz plasmagène
20 et de dopage, la puissance du générateur micro-onde, la nature et le débit du monomère ou oligomère, le temps de traitement, permettant de définir les caractéristiques du dépôt réalisé pourront être facilement déterminés par l'homme de métier afin d'obtenir le compromis de propriétés requis.

Parmi ces paramètres, on précisera que la fréquence du générateur micro-
25 ondes sera ajustée à une valeur compatible avec celles autorisées industriellement (de préférence 433, 915 ou 2450 MHz), et la pression à l'intérieur du dispositif sera généralement comprise entre 3 et 20 hPa.

La vitesse de dépôt du film de polymère dépend essentiellement de la
30 teneur en oxygène et de la teneur en monomère, et sera de préférence de l'ordre de 1 à 10 Å/s.

Les épaisseurs ainsi obtenues seront de l'ordre de quelques angströms à plusieurs microns en fonction des caractéristiques recherchées pour l'élément de conditionnement à traiter.

Il est à noter que le dépôt ainsi réalisé présente une épaisseur uniforme, puisque le monomère est appliqué sous forme gazeuse, ce qui permet de s'affranchir des problèmes de tension de surface inhérents aux liquides.

5 **Exemple détaillé de mise en oeuvre du procédé conforme à l'invention**

Des bouchons en élastomère à usage pharmaceutique ont été traités dans l'installation décrite à la figure 1, en utilisant un générateur micro-onde de 2450 MHz à une puissance de 800 Watts.

10 Dans cet exemple, on a utilisé l'azote comme gaz plasmagène et le tétraméthylidisiloxane comme monomère.

Les bouchons ont été soumis à un revêtement par polymérisation assistée par plasma froid en écoulement pendant une durée d'environ 10 minutes, les débits (ramenés aux conditions normales de température et de pression) de monomère et
15 d'azote étant respectivement de 100 cm³/mn et 8 l/mn.

On obtient ainsi un film uniforme de tétraméthylidisiloxane polymérisé d'une épaisseur d'environ 800 Angströms.

Les bouchons ainsi traités présentent un coefficient de frottement sur inox poli inférieur à 0,35, et garantissent une étanchéité satisfaisante après insertion
20 dans le col d'un flacon de dimension appropriée.

Les essais, dont les résultats ne sont pas rapportés ici ont démontré que ces bouchons présentent une inertie chimique remarquable lors d'un contact avec un composé pharmaceutique, en limitant la migration d'espèces indésirables.

Il a en particulier été montré que la quantité d'ions zinc extraite après autoclavage dans l'eau distillée peut être divisée par un facteur de 5 grâce à la mise
25 en oeuvre du procédé conforme à l'invention.

En outre, ces bouchons se sont avérés particulièrement appropriés lors du passage en chaîne automatisée de conditionnement de produits pharmaceutiques, sans adjonction de lubrifiant.

30 En outre, les bouchons traités par le procédé conforme à l'invention ont conservé leurs propriétés initiales avant revêtement.

Le procédé qui vient d'être décrit présente de très nombreux avantages.

Outre, ceux mentionnés précédemment, on peut encore souligner le fait que ce procédé permet de revêtir les éléments de conditionnement en élastomère sans

préparation préalable de leur état de surface et d'effectuer le dépôt de polymère en l'absence de solvant ou de substances dangereuses ou toxiques.

Il est encore à noter que le dépôt obtenu à partir de monomère de type siloxanique permet d'obtenir un revêtement transparent avantageux sur le plan
5 esthétique.

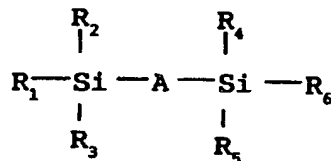
Le dépôt étant effectué à température ambiante, il est également important de noter l'absence de risque de dégradation à la chaleur de l'élément de conditionnement.

En outre, les éléments de conditionnement en élastomère traités par ce
10 procédé satisfont aux tests des pharmacopées et notamment ceux de la Pharmacopée Européenne.

En outre, ce procédé est peu coûteux en énergie et en matière première et sans impact sur l'environnement.

REVENDICATIONS

1. Procédé de traitement d'un élément de conditionnement en élastomère, notamment de bouchage, destiné en particulier à un usage médical ou pharmaceutique, comprenant le revêtement par un film de polymère d'au moins les parties dudit élément susceptibles d'être en contact avec les produits conditionnés,
- 5 caractérisé en ce que ledit revêtement est réalisé par polymérisation assistée par plasma froid en écoulement, d'au moins un monomère choisi parmi les siloxanes et les silazanes de formule :



- 10 dans laquelle :

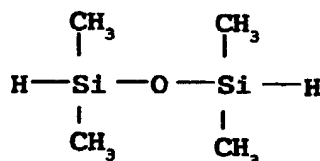
A représente un atome d'oxygène ou le groupe NH et ;

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ou alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthyle, étant précisé que l'un au moins de R₁, R₂, R₃, R₄,
- 15 R₅ et R₆ représente un atome d'hydrogène.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les parties précitées de l'élément de conditionnement sont en un élastomère de type synthétique, naturel ou thermoplastique comportant ou non une phase réticulée.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'élément de conditionnement précité est un élément de bouchage à usage médical ou pharmaceutique comme en particulier un bouchon de flacon, un disque ou une rondelle, un embout de piston de seringue ou un dispositif de protection d'aiguille ou de seringue.
- 20

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le monomère précité est le tétraméthylsiloxane de formule :
- 25



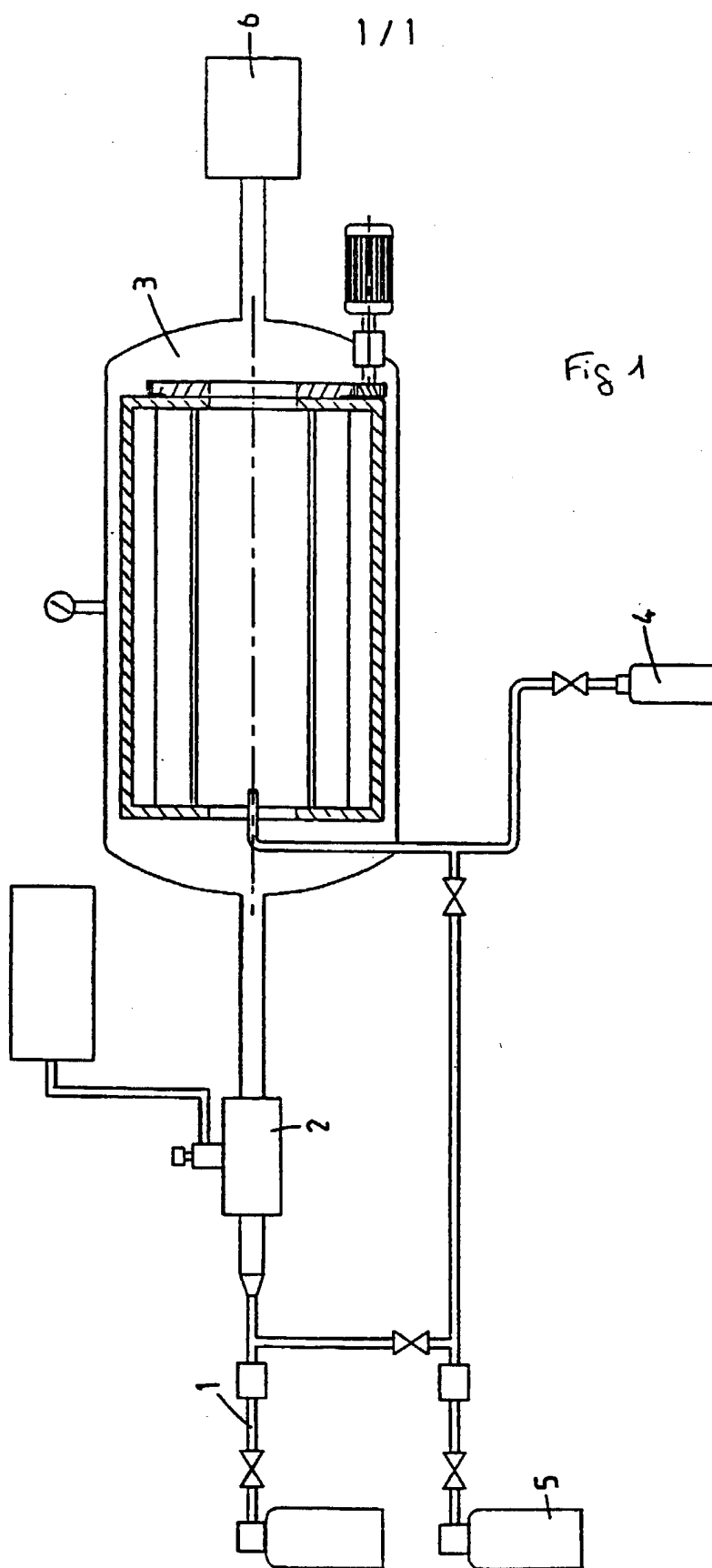
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le plasma froid en écoulement précité est un plasma d'azote.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la polymérisation précitée est réalisée en présence d'oxygène gazeux comme facteur de co-polymérisation.

5 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'oxygène est utilisé en une quantité en volume comprise entre 0 % et 50 %, de préférence entre 0 et 20 %, du volume du gaz plasmogène utilisé pour former le plasma.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le film de polymère précité présente une épaisseur comprise entre 100 Å et quelques microns de préférence entre 100 et 10000 Å.

10 9. Élément de conditionnement, notamment de bouchage à usage médical ou pharmaceutique, susceptible d'être obtenu par la mise en oeuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/TR 96/00683

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C09D183/04 C09D183/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C09D C08J C08L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 590 467 (RÖHM) 6 April 1994 see page 4, line 15 - line 16; claims 1,11 ---	1-3,5-9
X	EP,A,0 329 041 (BECTON DICKINSON) 23 August 1989 see page 4, line 13 - line 25 ---	1-3,8,9
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 81-86325D XP002013806 & JP,A,56 129 860 (SEKISUI) , 12 October 1981 see abstract --- -/--	1-3,8,9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 1996

Date of mailing of the international search report

02.10.1996

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Lentz, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatic Application No

PCT/PK 96/00683

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-118767 XP002013807 & JP,A,07 041 579 (TOY0B0) , 10 February 1995 see abstract ---	1-9
A	EP,A,0 516 308 (DOW CORNING) 2 December 1992 see claim 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/TR 96/00683

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0590467	06-04-94	DE-A- 4232390	31-03-94
X EP-A-0329041	23-08-89	US-A- 4844986	04-07-89
		JP-A- 1270872	30-10-89
		JP-C- 1816554	18-01-94
		JP-B- 5023784	05-04-93
A EP-A-0516308	02-12-92	US-A- 5165955	24-11-92
		CA-A- 2068353	29-11-92
		DE-D- 69211425	18-07-96
		EP-A- 0659904	28-06-95
		JP-A- 5186213	27-07-93
		US-A- 5279661	18-01-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 96/00683

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C09D183/04 C09D183/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C09D C08J C08L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 590 467 (RÖHM) 6 Avril 1994 voir page 4, ligne 15 - ligne 16; revendications 1,11 ---	1-3,5-9
X	EP,A,0 329 041 (BECTON DICKINSON) 23 Août 1989 voir page 4, ligne 13 - ligne 25 ---	1-3,8,9
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 81-86325D XP002013806 & JP,A,56 129 860 (SEKISUI) , 12 Octobre 1981 voir abrégé --- -/--	1-3,8,9

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "A" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 Septembre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02.10.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale:
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Lentz, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/TR 96/00683

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-118767 XP002013807 & JP,A,07 041 579 (TOYOTO) , 10 Février 1995 voir abrégé</p>	1-9
A	<p>EP,A,0 516 308 (DOW CORNING) 2 Décembre 1992 voir revendication 1 -----</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/TR 96/00683

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0590467	06-04-94	DE-A- 4232390	31-03-94
EP-A-0329041	23-08-89	US-A- 4844986	04-07-89
		JP-A- 1270872	30-10-89
		JP-C- 1816554	18-01-94
		JP-B- 5023784	05-04-93
EP-A-0516308	02-12-92	US-A- 5165955	24-11-92
		CA-A- 2068353	29-11-92
		DE-D- 69211425	18-07-96
		EP-A- 0659904	28-06-95
		JP-A- 5186213	27-07-93
		US-A- 5279661	18-01-94